

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-329535

(43) 公開日 平成6年(1994)11月29日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	A A N	9454-4C		
	A A B	9454-4C		
	A A E	9454-4C		
	A A K	9454-4C		
	A A M	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-52370	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)3月24日	(72) 発明者	中里 篤郎 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平5-67741	(72) 発明者	関口 喜功 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平5(1993)3月26日	(72) 発明者	太田 孝明 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

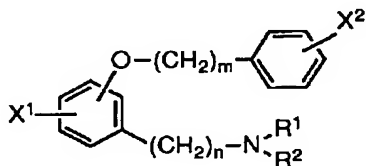
(54) 【発明の名称】 シグマ受容体拮抗薬

(57) 【要約】

【目的】 親和性および特異性がともに優れたシグマ受容体拮抗薬を提供すること。

【構成】 式

【化1】

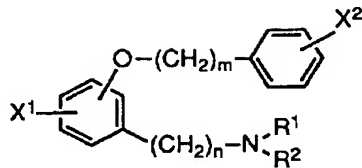


(式中、X¹はハロゲン原子、水酸基または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、X²は水素原子、ハロゲン原子または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、R¹またはR²は同一または異なって炭素原子数1～7のアルキル基を示し、mおよびnは同一または異なって2～5の整数を示す。) で表わされるフェニルアルキルアミン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、X¹はハロゲン原子、水酸基または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、X²は水素原子、ハロゲン原子または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、R¹またはR²は同一または異なって炭素原子数1～7のアルキル基を示し、mおよびnは同一または異なって2～5の整数を示す。)で表わされるフェニルアルキルアミン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬。

【請求項2】 X¹が炭素原子数1～3のアルコキシ基であり、X²が水素原子であり、R¹およびR²が炭素原子数1～4のアルキル基であり、mおよびnが2または3である請求項1記載のフェニルアルキルアミン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬。

【請求項3】 塩酸塩またはシュウ酸塩である請求項1記載のフェニルアルキルアミン誘導体を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はフェニルアルキルアミン誘導体を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬に関する。

【0002】

【従来の技術】抗精神病薬は精神分裂病治療だけでなく、脳血管障害・老年期痴呆における問題行動（攻撃的行動、精神興奮、徘徊、せん妄など）の治療にも用いられている。しかしながら、従来の抗精神病薬は副作用である錐体外路障害が強く、大きな問題となっている。この問題を解決するため、近年の抗精神病薬の開発は従来の薬物の作用機作とは全く異なった側面からのアプローチがなされている。その一つがシグマ受容体拮抗薬である。シグマ受容体は、幻覚・妄想症状などの精神異常に関与した受容体と考えられ、この受容体に特異的親和性を有する化合物は錐体外路障害を生ずることなく抗精神分裂病作用を示す。

【0003】シグマ受容体拮抗薬はシグマ受容体の生物学的研究から精神分裂病治療、脳血管障害・老年期痴呆における問題行動の治療、神経変性疾患であるハンチントン病、パーキンソン病、ジルデラツレーット病などに見られる筋緊張異常、晩発性ジスキネジアなどの運動障害に有効なことが示唆されている(Walker, J. M. et al, Pharmacological

Reviews, 第42巻, 第355頁, 1990年)。この種の化合物として、たとえばリムカゾール(Rimcazole)が知られているが、シグマ受容体に対する親和性および特異性は十分ではないものの、臨床試験においてそれなりの効果を示し(Snyder, S. H. et al, J. Neuropsychiatry, 第1巻, 第7頁, 1989年)、動物試験において幻覚症状あるいは認知機能障害を改善することも明かとなっている(PCT, WO91/03243)。この様にシグマ受容体は精神異常、認知障害およびこれの伴う運動機能に関与していると考えられ、この受容体に特異的親和性を有する化合物は錐体外路障害を生ずることなく精神疾患治療作用を示す。

【0004】更に、動物実験によりシグマ受容体拮抗薬は記憶障害に有効なこと(Early et al., Brain Research, 第546巻, 第281頁, 1991年)、アセチルコリン神経系に影響を及ぼすこと(Matsuno et al., Brain Research, 第575巻, 第315頁, 1992年; Junien et al., Eur. J. Pharm., 第200巻, 第343頁, 1991年)が示されており、アルツハイマー病や脳血管障害・老年期痴呆などの疾患に有効な薬剤となりうる可能性は極めて高い。また、抗不安薬あるいは抗うつ薬としても有用なことも示唆されている(PCT, WO90/14067)。

【0005】一方、シグマ受容体拮抗薬は、動物試験において間接的に脳内のNMDA受容体の機能を修飾させること、脳虚血時の神経細胞死を保護する作用を有していること(Rao, T. S. et al, Molecular Pharmacology, 第37巻, 第978頁, 1990年)などから脳血管障害の治療薬としても有用である。

【0006】このように、シグマ受容体拮抗薬は、精神分裂病、脳血管障害・老年期痴呆における問題行動、不安症、うつ症、神経変性疾患の認知機能障害および運動機能障害、脳血管障害時の神経細胞死等の治療効果が期待される。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、親和性および特異性がともに優れたシグマ受容体拮抗薬を提供することにある。

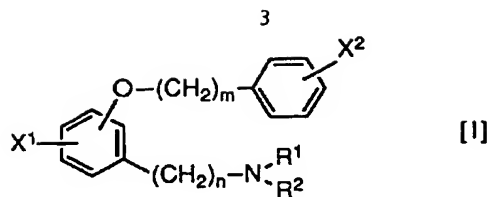
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的に鑑み鋭意検討した結果、新たに合成したフェニルアルキルアミン誘導体が優れたシグマ受容体拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0009】本発明は、式【1】

【0010】

【化2】



【0011】(式中、X¹はハロゲン原子、水酸基または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、X²は水素原子、ハロゲン原子または炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、R¹またはR²は同一または異なって炭素原子数1～7のアルキル基を示し、mおよびnは同一または異なって2～5の整数を示す。)で表わされるフェニルアルキルアミン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体拮抗薬である。

【0012】本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。アルコキシ基とは炭素原子数1～5の鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基などである。このうち好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはイソプロポキシ基であり、さらに好ましくはメトキシ基である。アルキル基とは炭素原子数1～7の鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基などである。このうち好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、さらに好ましくはプロピル基である。

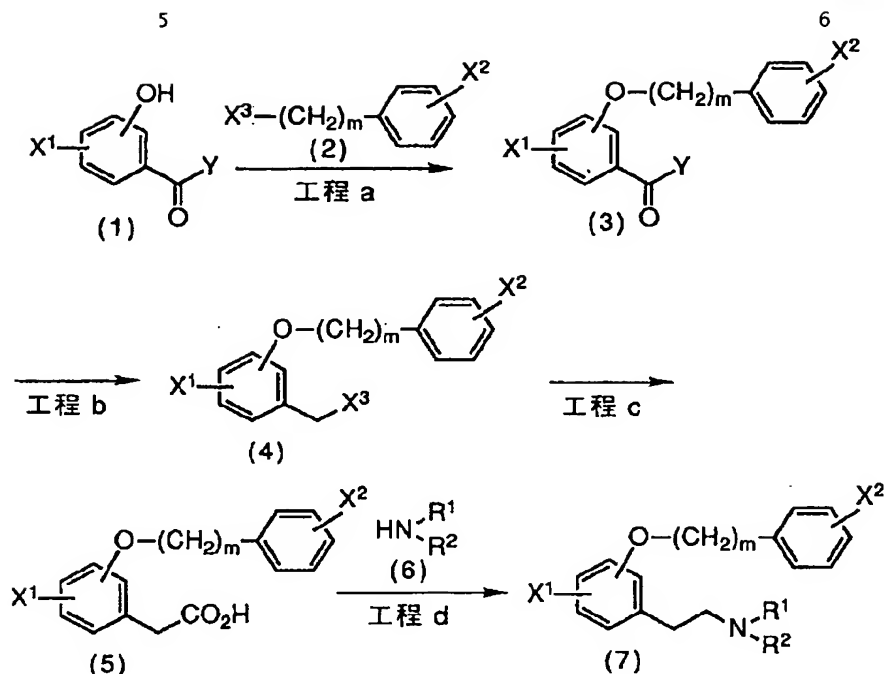
【0013】また、式[I]の化合物における製薬学的に許容される塩とは、たとえば硫酸、塩酸、リン酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩であり、好ましくは塩酸またはシュウ酸との塩である。

【0014】本発明に係る好ましい化合物は、式[I]においてX¹が炭素原子数1～3のアルコキシ基であり、X²が水素原子であり、R¹およびR²が炭素原子数1～4のアルキル基であり、mおよびnが2または3である請求項1記載のフェニルアルキルアミン誘導体またはその製薬学的に許容される塩であり、これらの具体例を列記すれば下記のとおりである。

【0015】N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-

- (2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・塩酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-3-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩
 N, N-ジ-n-プロピル-2-[2-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩。
 【0016】式[I]の化合物は、以下に示す方法によって製造することができる(以下の反応式中、R³は炭素原子数1～5のアルキル基であり、R⁴は炭素原子数1～7の直鎖または分岐鎖状のアルキル基であり、X³は任意のハロゲン原子であり、Yは水素原子または炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、R¹、R²、X¹、X²、mおよびnは前記と同意義である。)
 【0017】[ルート1]
 【0018】
 【化3】



【0019】工程a：式(1)のヒドロキシベンズアルデヒドまたはヒドロキシ安息香酸エステルと式(2)のハライドを相関移動触媒の存在または非存在下、および塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で反応させることにより、式(3)の化合物を得る。本反応で用いられる相関移動触媒とは、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロマイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロライドなどの4級アンモニウム塩である。塩基とは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基である。反応に不活性な溶媒とはN、N-ジメチルホルムアルデヒド、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノールなどの有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒である。反応は、室温～150℃で3～48時間攪拌して行われ、好ましくは室温～70℃で5～24時間攪拌して行われる。

【0020】工程b：(3)のアルデヒドまたはエステルを反応に不活性な溶媒中、還元剤にて還元し、次いでハロゲン化剤にてハロゲン化して式(4)の化合物を得る。還元時に用いることのできる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノールなどであり、還元剤とは、水素化リチウムアルミニウムなどのアルミニウム系還元剤、水素化ホウ素ナトリウムなどのホウ素系還元剤などが用いられる。この反応は0～100℃で1～10時間攪拌して行われ、好ましくは0℃～室温で1～5時間攪拌して行

われる。

【0021】ハロゲン化におけるハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、濃塩酸、臭化水素酢酸溶液、ヨウ化水素酸などが用いられ、溶媒としては無溶媒であるか、またはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどの単独または混合溶媒が用いられる。この反応は0～130℃で1～24時間攪拌して行われ、好ましくは室温～100℃で2～10時間攪拌して行われる。

【0022】工程c：式(4)のハライドはシアノ化し、次いで加水分解することによって、式(5)のカルボン酸とすることができる。本工程のシアノ化において、シアノ化剤としてシアニ化カリウム、シアニ化ナトリウムまたはシアニ化銅が無触媒または触媒の存在下で用いられる。ここで触媒とは18-クラウン-6などのクラウンエーテル類、テトラブチルアンモニウムブロマイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライドなどの相関移動触媒である。溶媒としてはアセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトンなどを単独または水との混合溶媒として用いられる。反応は、室温～150℃で3～24時間攪拌して行われる。

【0023】加水分解は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの塩基、または塩酸、硫酸、酢酸などの酸によって行われる。ここで用いられる

溶媒はエタノールなどのアルコール類、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒と水の混合物である。反応は、還流下5~24時間攪拌して行われる。

【0024】工程d: 次いで、式(5)のカルボン酸を混合酸無水物とするか酸ハライドにしてそのカルボキシル基を活性化した後、式(6)のアミンを反応させてアミド化し、更に還元して式(7)の本発明に係る化合物を得ることができる。

【0025】上記において式(5)の化合物を混合酸無水物とするには、塩基(トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなど)の存在下、式(5)の化合物とクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル、無水酢酸、酢酸クロライドなどを溶媒中反応させる。ここで用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼンなどであ

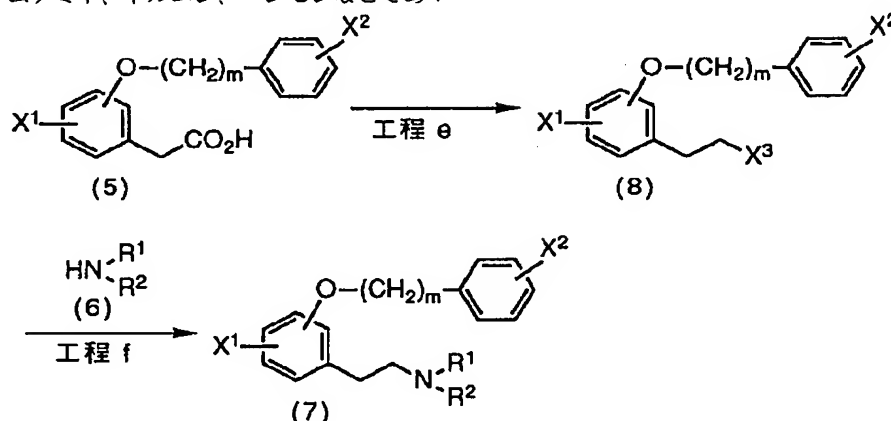
＊る。また、式(5)を酸ハライドとするには、式(5)の化合物を塩化チオニル、臭化チオニルなどをベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中または無溶媒で反応させる。

【0026】還元は、還元剤として水素化リチウムアルミニウム、ナトリウムビス(メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリド、ボラン・テトラヒドロフラン錯体などが用いられ、溶媒としてテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエンなどが用いられる。反応は、0~150℃で1~24時間攪拌して行われ、好ましくは室温~80℃で2~10時間攪拌して行われる。

【0027】[ルート2]

【0028】

【化4】



【0029】工程e: ルート1で得られた式(5)のカルボン酸は、還元剤にて還元後、工程bのハロゲン化と同様にして式(8)のハライドを得ることができる。ここで還元剤とは水素化リチウムアルミニウム、ナトリウムビス(メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリド、ボラン・テトラヒドロフラン錯体などであり、溶媒はテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、エーテル、トルエン、ベンゼンなどが用いられる。反応は、0~70℃で1~8時間攪拌して行われる。

【0030】工程f: 式(8)のハライドは式(6)のアミンと塩基の存在下反応させることにより、式(7)の本発明に係る化合物を得ることができる。この反応における塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどの3級アミン、式(6)のアミンなどが用い

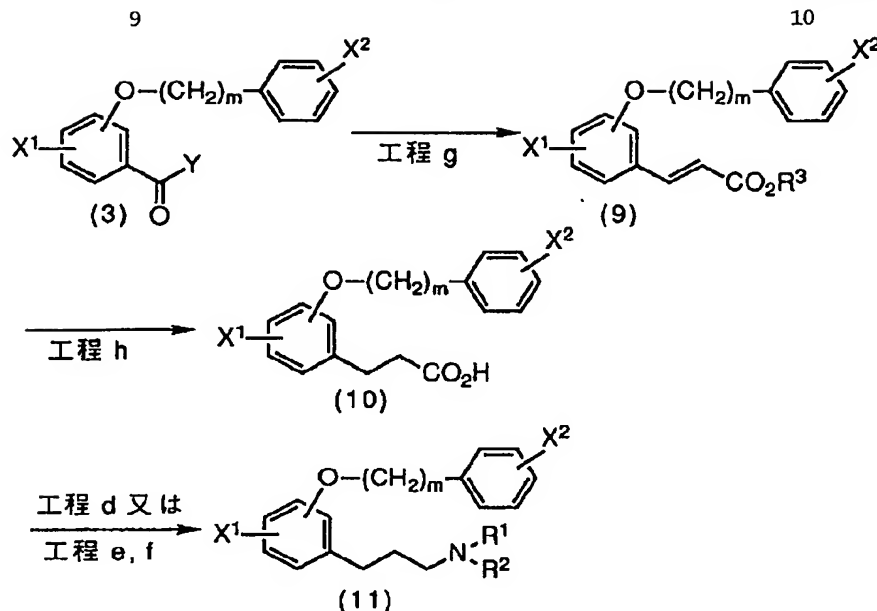
られ、溶媒としてはアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応は50~150℃で5~48時間、好ましくは50~100℃で8~48時間攪拌して行われる。

【0031】以下、式(8)のハライドを、工程cのシアノ化および加水分解、工程eの還元およびハロゲン化を繰り返し、得られたハライドを工程fと同様にしてアミンと反応させることによって、順次炭素数(式[1]におけるnの数)が延ばされた式[1]の本発明に係る化合物を得ることができる。

【0032】[ルート3]

【0033】

【化5】



【0034】工程g：ルート1で得られた式(3)のアルデヒド(Y=H)をリンイリドと反応することにより、式(9)のケイ皮酸エステル化合物を得ることができる。ここで用いられるリンイリドは、ジエチルホスホ酢酸エチルアニオン、トリフェニルホスホルアニリデン酢酸メチルなどである。反応溶媒はテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応は-78~100℃で1~24時間攪拌して行われ、好ましくは-30~50℃で2~15時間攪拌して行われる。

【0035】工程h：式(9)のケイ皮酸エステル化合物は二重結合を還元し、エステルを加水分解し、式(10)のカルボン酸に導かれる。ここで還元とは水素添加であり、触媒としてはパラジウム/カーボン、白金などが用いられ、溶媒は酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなどである。反応は0~60℃で1~24時間攪拌して行われ、好ましくは室温で1~10時間攪拌して行われる。

【0036】加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、塩酸、硫酸、酢酸などを用い、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの有機溶媒中またはこれら有機溶媒と水の混合溶媒中、1~36時間室温~100℃で攪拌し、好ましくは2~12時間室温で攪拌して行われる。

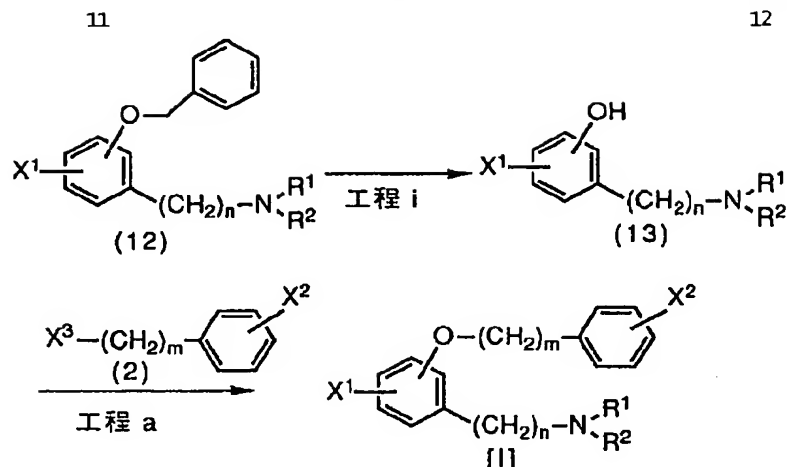
【0037】次いで、式(10)のカルボン酸は、工程dと同様な操作、または工程eおよび工程fと同様な操作により式(11)の本発明に係る化合物に導くことができる。

【0038】以下、式(10)のカルボン酸から、順次、工程e、工程c、工程dおよび工程fを用い、式[1]の化合物におけるnが任意の整数である化合物を合成することができる。

【0039】[ルート4]

【0040】

【化6】



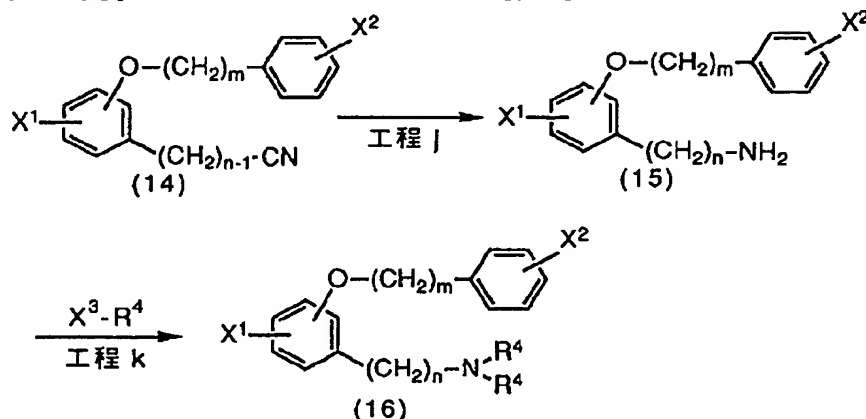
【0041】工程 i : 式 (12) ベンジルオキシ化合物を還元によりベンジル基を除去し、式 (13) の化合物を得ることができる。ここで還元とはパラジウム／カーボン、水酸化パラジウム／カーボンを触媒とし、エタノール、メタノール、酢酸エチル、ベンゼンなどの溶媒を用いた水素添加、ナトリウム／液体アンモニアなどを用いたバーチ還元などである。

* 【0042】次いで、式 (13) のフェノール化合物は、式 (2) の化合物と工程 a と同様に反応することにより式 [I] の本発明に係る化合物に導くことができる。

【0043】[ルート5]

【0044】

【化7】



【0045】工程 j : 工程 c の方法によって得られる式 (14) のニトリルは、還元により、式 (15) で示される 1 級アミン誘導体に導かれる。ここでの還元は、パラジウム／カーボン、二酸化白金などを触媒として、エタノール、酢酸エチル、ベンゼンなどを溶媒に用いた水素添加か、または還元剤として水素化リチウムアルミニウム、ナトリウムビス(メトキシエトキシ)アルミニウムヒドريد、ボラン・テトラヒドロフラン、水素化トリフルオロアセチルオキシほう素ナトリウムなどを用い、溶媒にテトラヒドロフラン、エーテル、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼンなどが用いられる還元である。反応は、0~150℃で1~24時間、好ましくは室温~80℃で2~10時間攪拌して行われる。

【0046】工程 k : 続いて式 (15) で示される 1 級アミン誘導体を、塩基の存在下、式 R³-X³ で示される

ハライドと反応することにより式 (16) で示される本発明に係る化合物に導かれる。ここで塩基とは、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、などの無機塩基などであり、溶媒はジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノールなどの溶媒中、0~100℃で2時間~4日間、好ましくは室温で1~2日間攪拌して行われる。

【0047】

【発明の効果】本発明に係る式 [I] の化合物は、シグマ受容体拮抗作用が優れ、精神分裂病、うつ症、不安症および脳血管障害・老年期問題行動の治療、神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病等の認知機能障害および運動機能障害に有効であ

る。

【0048】式【1】の化合物の投与方法としては非経口投与、経口投与が挙げられる。その投与剤形であるが、非経口投与の場合は注射剤であり、経口投与の場合には錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤から選ばれるいずれか一つの剤形である。これらの投与剤形は、患者の症状、年齢および治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤形の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、10 ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができ、通常の製造法（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）を用いることができる。

【0049】フェニルアルキルアミン誘導体の投与量は、成人を治療する場合で0.01~10.0mg（経口投与、非経口投与のとき）であり、これを1日2~3回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重および症状によって適宜増減することができる。

【0050】以下、試験例を挙げて式【1】の化合物のシグマ受容体拮抗作用を説明する。

試験例1

【レセプター結合実験】動物はウィスター系雄性ラットを用いた。³H標識リガンドとしてシグマレセプターには（+）³H 3-PPP [3-（3-ヒドロキシフェニル）-N-n-プロピルピペリジン]、D₂レ

セプターには（-）³H スルピリドをそれぞれ用いた。³H 標識リガンドを用いた結合反応は、それぞれMolecular Pharmacology、第32巻、第772頁（1987年）、Journal of Pharmacy and Pharmacology、第32巻、第820頁（1987年）に記載された以下（1）~（2）の方法で行った。

【0051】（1）（+）³H 3-PPP結合：ラット全脳より得た膜標品、（+）³H 3-PPPおよび被験薬を、50mMトリス塩酸緩衝液（pH8.0）中、21℃で90分間反応させた。

【0052】（2）（-）³H スルピリド結合：ラット線条体より得た膜標品、（-）³H スルピリドおよび被験薬を、50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.7）中、37℃で10分間反応させた。各々反応終了後、ガラスフィルター（GF/B）に吸引濾過し、濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトロメーターにて測定した。10μM（+）3-PPP、10μM（-）チアブリド存在下で反応させたときの結合を、それぞれ（+）³H 3-PPP、（-）³H スルピリドの非特異的結合とし、総結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。一定濃度の³H 標識リガンドと濃度を変えた被験薬を上記（1）~（2）の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線からそれぞれの結合を50%抑制する被験薬の濃度（IC₅₀）求め、結果を表1に示した。

【0053】

【表1】

被験薬	シグマ (nM)	D ₂ (nM)
A	7.21	112
B	28.9	>1000
C	26.4	>1000
D	17.9	1450
E	11.1	169
F	10.9	438
G	13.3	1910
H	21.6	3520
I	1.29	>1000
J	0.984	950
K	4.70	>1000
L	3.09	2500
M	1.03	>10000
N	1.49	6600
O	1.03	4990
P	11.5	>10000
Q	2.71	>10000
R	12.5	>1000
S	1.65	>1000
T	7.06	791
U	6.60	2350
V	6.83	9180
3-PPP	24.3	-
リムカゾール	1640	86000

【0054】(注1)

A; N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

B; N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

C; N, N-ジ-n-プロピル-4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブチルアミン・シュウ酸塩 40

D; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

E; N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

F; N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

G; N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

H; N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

I; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

J; N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

K; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

L; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

50 M; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-

る。

【0048】式【I】の化合物の投与方法としては非経口投与、経口投与が挙げられる。その投与剤形であるが、非経口投与の場合は注射剤であり、経口投与の場合には錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤から選ばれるいずれか一つの剤形である。これらの投与剤形は、患者の症状、年齢および治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤形の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、10 ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができ、通常の製造法（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）を用いることができる。

【0049】フェニルアルキルアミン誘導体の投与量は、成人を治療する場合で0.01~100mg（経口投与、非経口投与のとき）であり、これを1日2~3回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重および症状によって適宜増減することができる。20

【0050】以下、試験例を挙げて式【I】の化合物のシグマ受容体拮抗作用を説明する。

試験例1

【レセプター結合実験】動物はウィスター系雄性ラットを用いた。【³H】標識リガンドとしてシグマレセプターには（+）【³H】3-PPP【3-（3-ヒドロキシフェニル）-N-n-プロピルピペリジン】、D₂レ

セプターには（-）【³H】スルピリドをそれぞれ用いた。【³H】標識リガンドを用いた結合反応は、それぞれMolecular Pharmacology、第32巻、第772頁（1987年）、Journal of Pharmacy and Pharmacology、第32巻、第820頁（1987年）に記載された以下（1）~（2）の方法で行った。

【0051】（1）（+）【³H】3-PPP結合：ラット全脳より得た膜標品、（+）【³H】3-PPPおよび被験薬を、50mMトリス塩酸緩衝液（pH8.0）中、21℃で90分間反応させた。

【0052】（2）（-）【³H】スルピリド結合：ラット線条体より得た膜標品、（-）【³H】スルピリドおよび被験薬を、50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.7）中、37℃で10分間反応させた。各々反応終了後、ガラスフィルター（GF/B）に吸引濾過し、濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトロメーターにて測定した。10μM（+）3-PPP、10μM（-）チアブリド存在下で反応させたときの結合を、それぞれ（+）【³H】3-PPP、（-）【³H】スルピリドの非特異的結合とし、総結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。一定濃度の【³H】標識リガンドと濃度を変えた被験薬を上記（1）~（2）の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線からそれぞれの結合を50%抑制する被験薬の濃度（IC₅₀）求め、結果を表1に示した。

【0053】

【表1】

3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・塩酸塩

N;N,N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-[2-(3-クロロフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

O;N,N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

P;N,N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

Q;N,N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

R;N,N-ジ-n-プロピル-3-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

S;N,N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

T;N,N-ジ-n-プロピル-2-[5-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

U;N,N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

V;N,N-ジ-n-プロピル-2-[2-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩。

【0055】(注2)リムカゾールの値は、Europ 30
ean Journal of Pharmacolog *

*y, 第155巻, 第345頁(1988年)に記載された値を引用した。また、D₅レセプターの値は、[³H]スベピロン結合に対する値で示されている。

【0056】試験例2

[(+)SKF10047誘発異常行動に対する拮抗作用の検討]

(1)薬物用量

本発明に係る化合物I、JおよびQは、それぞれ0.001、0.01、0.1mg/kgを経口投与した。調製は10mgの各被験薬を1mlのジメチルスルホキシドに溶解し、生理食塩水で希釈し0.1mg/kgにし、この溶液を用い更に0.01および0.001mg/kgに生理食塩水で希釈し、調製物とした(マウス10gあたり0.1mlを投与)。本発明に係る化合物Aおよびリムカゾールは、それぞれ0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0mg/kgを経口投与した。調製は5%アラビアゴム溶液に懸濁した。

(+)SKF10047は30mg/kgを経口投与した。調製は生理食塩水に溶解した。

20 【0057】(2)実験方法

動物はICR系雄性マウス(日本チャールズリバー)の4~5週齢のものを使用した。動物は1群10匹とした。動物を1匹ずつ透明のアクリル製ケージ(縦×横×高さ:24×17.5×12cm)に入れ、充分環境馴化させた。被験薬の調製物を投与し、35分後に(+)SKF10047を投与し、その10分後から5分毎に40分間常同行動のスコア(表2に記載)を評価し、E_{D₅₀}値(mg/kg)を求め、結果を表3に示した。

【0058】

【表2】

スコア	常同行動
0	正常な行動
1	臭い嗅ぎ行動、毛繕い行動、立ち上がり行動
2	平行感覚がとれない状態、立ち上がってもすぐに倒れる状態、1より強い臭い嗅ぎ行動
3	回転行動、後ろ歩き行動
4	持続的回転行動、横揺れ行動、後ろ歩き行動
5	体を伸張させて肢、頭、首を屈曲させた状態

【0059】

【表3】

被験薬	ED ₅₀ 値(mg/kg)
A	0.235
I	0.0008
J	0.00263
Q	0.0017
リムカゾール	37.0

50 【0060】(注1)

19

A; N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シウ酸塩

I; N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シウ酸塩

J; N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シウ酸塩

Q; N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シウ酸塩

(注2) リムカゾールはアルドリッチ社製を使用した。

[0061]

【実施例】以下、製造例および実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

製造例1

5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒドの製造

5-ブロモサリチルアルデヒド66.02gをN, N-ジメチルホルムアミド260mlに溶解し、無水炭酸カリウム113.35gと(2-ブロモエチル)ベンゼン111.71mlを加え、室温下38時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した後イソプロパノールから再結晶し、5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド82.62gを得た。

m. p. 79~80°C.

[0062] 対応する出発物質を用い、上記と同様にし

て、以下の化合物を得た。

3-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド
NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.13 (2H, t, J=6.8Hz), 4.50 (2H, dt, J=1.9, 6.8Hz), 7.06 (1H, m), 7.21~7.37 (6H, m), 7.57 (1H, m), 10.12 (1H, d, J=0.9Hz)

MS m/e; (M⁺) 224.

[0063] 3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (DMSO) δ (ppm); 3.05 (2H, t, J=7.5Hz), 3.87 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.12~7.39 (8H, m), 9.99 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

[0064] 5-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.13 (2

20

H, t, J=6.7Hz), 3.79 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=6.7Hz), 6.91 (1H, d, J=9.2Hz), 7.10 (1H, dd, J=3.3, 9.2Hz), 7.20~7.38 (6H, m), 10.39 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

4-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.15 (2H, t, J=6.7Hz), 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=6.7Hz), 6.41 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.21~7.38 (5H, m), 7.80 (1H, d, J=8.7Hz), 10.28 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

[0065] 2-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.12 (2H, t, J=7.0Hz), 3.88 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=7.0Hz), 6.43 (1H, d, J=2.2Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.22~7.39 (5H, m), 7.79 (1H, d, J=8.7Hz), 10.28 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

[0066] 4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.18 (2H, t, J=7.5Hz), 3.95 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18~7.35 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=1.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.5, 8.5Hz), 9.83 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

[0067] 3-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 3.20 (2H, t, J=7.5Hz), 3.94 (3H, s), 4.30 (2H, t, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.7Hz), 7.21~7.38 (5H, m), 7.40~7.45 (2H, m), 9.86 (1H, s)

MS m/e; 256 (M⁺).

4-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド

m. p. 71~72.5°C (イソプロピルエーテルより再結晶)。

[0068] 製造例2

21

5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒドの製造

5-クロロサリチルアルデヒド5gをアセトニトリル300mlに溶解し、フッ化カリウム/アルミナ(中性)(2:3)41.48gと(2-ブロモエチル)ベンゼン17.45mlを加え、室温下63時間攪拌した。フッ化カリウム/アルミナを吸引濾過にて除き、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクラマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)により精製後、イソプロピルエーテルから再結晶し、5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド5.58gを得た。

m. p. 73~74°C.

【0069】製造例3

5-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンジルアルコールの製造

5-フルオロサリチル酸4.99gのメタノール30ml溶液に濃硫酸2mlを加え、18時間加熱還流した。反応液を氷冷後、析出した結晶を濾取し、冷メタノールで充分洗浄した。結晶を乾燥後、N,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、(2-ブロモエチル)ベンゼン16.54ml、無水炭酸カリウム16.73gを加え、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水に注ぎ、酢酸エチル抽出し、有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム1.15gを少量ずつ加えた。更に氷冷下1時間攪拌後、水素の発生がなくなるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下した。析出した固形物を濾別後濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン-アセトン=20:1~10:1)に付し、5-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンジルアルコール7.07gを得た。

【0070】NMR (CDCl₃) δ (ppm);

2.20 (1H, t, J=6.3Hz, exchangeable with D₂O), 3.08 (2H, t, J=6.8Hz), 4.18 (2H, t, J=6.8Hz), 4.53 (2H, d, J=6.3Hz), 6.75 (1H, dd, J=5.0, 10.0Hz), 6.83~7.00 (2H, m), 7.19~7.38 (5H, m)

MS m/e; 246 (M⁺).

【0071】対応する出発物質を用い、上記と同様にし、以下の化合物を得た。

4-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンジルアルコール

NMR (CDCl₃) δ (ppm); 2.03 (1H, t, J=7.0Hz, exchangeable with D₂O), 3.11 (2H, t, J=7.0Hz), 4.21 (2H, t, J=7.0Hz), 4.53 (2H, d, J=

22

7.0Hz), 6.83 (1H, d, J=1.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=1.5, 9.5Hz), 7.15 (1H, d, J=9.5Hz), 7.20~7.40 (5H, m)

MS m/e; 264 (M⁺+2), 262 (M⁺).

【0072】製造例4

5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸の製造

水素化リチウムアルミニウム0.249gのテトラヒドロフランの懸濁溶液に、氷冷下攪拌しながら上記で得た5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド1.67gのテトラヒドロフラン溶液20mlをゆっくり加え、更に2時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム溶液を攪拌しながら加え、ガスの発生の終了後反応混合物を硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過後、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン10mlおよびヘキサメチルホスホリクトリアミド2mlに溶解し、塩化チオニル0.48mlを加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重ソウ水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリル15mlに溶解し、シアン化カリウム0.582gと18-クラウン-6-エーテル0.123gを加え、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和重ソウ水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧留去した。残渣にエタノール30mlと6規定水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄後、濃塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸1.47gを得た。

【0073】NMR (DMSO) δ (ppm); 2.99 (2H, t, J=7.5Hz), 3.47 (2H, s), 4.25 (2H, t, J=7.5Hz), 6.93 (1H, d, J=10.0Hz), 7.13~7.41 (7H, m), 12.20 (1H, br s, exchangeable with D₂O)

MS m/e; 336 (M⁺+2), 274 (M⁺).

【0074】製造例1~2で得られた化合物を製造例4と同様に処理して、下記の化合物を得た。

5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

NMR (DMSO) δ (ppm); 2.99 (2H, t, J=7.0Hz), 3.48 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=7.0Hz), 6.99 (1H, d, J=10.0Hz), 7.15~7.40 (7H, m), 10.30 (1H, br s, exchangeable with D₂O)

MS m/e; 292 (M⁺+2), 290 (M⁺).

【0075】3-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 74~75°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 88~89°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

5-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 56.5~57.5°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

4-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 107~108°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

2-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.59 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.42~6.47 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.18~7.37 (5H, m),

MS m/e; 286 (M⁺)

4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 88~89°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

3-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 97~100°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

4-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 110~112°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)。

【0076】以下、ベンジルアルコール(製造例3に記載)を原料にして、クロル化から同様にを行い、下記の化合物を得た。

5-フルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 99~101°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)

4-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸

m. p. 102.5~104.5°C

(水酸化ナトリウム水溶液を塩酸酸性にすることにより晶析)。

【0077】製造例5

3-[5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸の製造

窒素気流下、ジエチルホスホ酢酸エチル9.1mlをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、氷冷下テトラヒドロフラン30mlに溶解したカリウム-t-ブトキシド3.875gを加え、40分間攪拌した。反応混合物に5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド7gのテトラヒドロフラン20ml溶液を加え、室温にもどしながら18時間攪拌した。反応混合物に飽和重ソウ水を加え減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重ソウ水、水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。生成物は精製せずに次の反応に使用した。上記生成物を酢酸エチル30mlに溶解し、二酸化白金0.55gを加え、水素気流下室温で36時間攪拌した。二酸化白金をセライト濾過後、濾液を減圧留去した。残渣に6規定水酸化ナトリウム水溶液40ml、メタノール50mlおよびジオキサン50mlを加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を水に溶解し、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出することにより、油状の3-[5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸2.88gを得た。

【0078】NMR (DMSO) δ (ppm): 2.35 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.70 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.88~7.38 (8H, m), 12.09 (1H, br s, exchangeable with D₂O)

MS m/e; 350 (M⁺+2), 348 (M⁺)。

【0079】5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒドの代わりに3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒドまたは4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒドを用い、上記と同様にして、以下の化合物を得た。3-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸

NMR (DMSO) δ (ppm): 2.35 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75 (3H, s)

4.13 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.71~6.98 (3H, m), 7.17~7.25 (5H,

m), 12.04 (1H, br s, exchangeable with D₂O)

MS m/e: 300 (M⁺)

3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピオン酸 m. p. 77.5~78.5°C (n-ヘキサントルエンより再結晶)。

【0080】製造例6

N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩の製造

3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸 1.53g のトルエン 7.5ml 中に塩化チオニル 0.8ml を加え、90°C で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、再びトルエン 10ml を加え、氷冷下攪拌しながらジ-n-プロピルアミン 1.70g を滴下し、更に室温で一晩攪拌した。反応液は水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、溶媒を減圧下留去した。水素化リチウムアルミニウム 0.42g のテトラヒドロフラン 10ml の懸濁溶液に、上記残渣のテトラヒドロフラン 3ml 溶液を、室温攪拌下滴下した。更に攪拌下3時間加熱還流後、氷冷下、水素の発生がなくなるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下した。析出した固形物を濾別後濾液を減圧留去し、残渣はシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1)に付した。目的のフラクションは減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧下溶媒を留去後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルにて再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩 1.15g を得た。

m. p. 105~107°C。

【0081】対応する出発物質を用い、上記と同様にし、以下の化合物を得た(シュウ酸塩の場合は、4N塩化水素/酢酸エチル溶液に代えてシュウ酸を用いた。)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩の製造

m. p. 80~81°C (エーテルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩の製造

m. p. 135~137°C (エタノールより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

m. p. 92~93°C (酢酸エチルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-4-

(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 108~110°C (イソプロパノールより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[2-メトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 132~133°C (酢酸エチルより再結晶)

10 N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 137~138°C (イソプロパノールより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・塩酸塩

m. p. 83~84°C (酢酸エチルより再結晶)

20 N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

m. p. 104~105°C (酢酸エチルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-3-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩

m. p. 114~115°C (酢酸エチルより再結晶)

30 N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 126~127°C (エタノールより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル]エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 124~126°C (エタノールより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩

m. p. 96~98°C (酢酸エチルより再結晶)。

【0082】製造例7

N, N-ジ-n-プロピル-2-[5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シュウ酸塩の製造

40 水素化リチウムアルミニウム 0.184g にテトラヒドロフラン 10ml を加え、氷冷下 5-ブロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル酢酸 1.47g を含むテトラヒドロフラン溶液 15ml を加え、2時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水を攪拌しながら加え、ガスの発生の終了後反応混合液を硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過後、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 10ml とヘキサメチルホスホリクトリアミド 2ml に溶解し、塩化チオニル 0.48ml を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後酢酸エチルに溶解し、水、飽和重ソウ水で順次洗浄後硫酸

ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジ-
n-プロピルアミン11.3mlを加え、26時間加熱
還流した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解
し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後硫
酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘ
キサ-酢酸エチル=5:1）により精製後、得られた
油状物質にシュウ酸0.045gを加え、イソプロパノ
ールから再結晶し、N,N-ジ-プロピル-2-[5-
プロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチ
ルアミン・シュウ酸塩200mgを得た。

m. p. 160~161°C.

【0083】対応する出発物質を用い、上記と同様にし
て、以下の化合物を得た。

N,N-ジ-プロピル-2-(2-ベンジルオキシ-5-
クロロフェニル)エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 161.5~163°C (エタノールより再結
晶)。

【0084】製造例8

N,N-ジ-n-プロピル-3-[5-プロモ-2-
(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・
シュウ酸塩の製造

3-[5-プロモ-2-(2-フェニルエトキシ)フェ
ニル]プロピオン酸1.216gをベンゼン20mlに
溶解し、塩化チオニル1.2mlを加え20分加熱還流
した。溶媒を減圧留去後、残渣をベンゼン10mlに溶
解し、ジ-n-プロピルアミン3mlを加え、2時間攪
拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を1規定塩酸、1規定
水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。上記残渣をテトラヒ
ドロフラン20mlに溶解し、ボラン・テトラヒドロフ
ラン錯塩1Mテトラヒドロフラン溶液9.2mlを加
え、3時間加熱還流した。冷却後メタノール10mlを
加え、溶媒を減圧留去し、残渣に濃塩酸40mlを加
え、1時間加熱還流した。反応液を6規定水酸化ナトリ
ウム水溶液で中和し、酢酸エチル抽出し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサ-酢酸
エチル=10:1）によって精製後、シュウ酸118m
gを加え、酢酸エチルから再結晶し、N,N-ジ-n-
プロピル-3-[5-プロモ-2-(2-フェニルエト
キシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩516m
gを得た。

m. p. 104~105°C.

【0085】3-[5-プロモ-2-(2-フェニルエ
トキシ)フェニル]プロピオン酸の代わりに対応する出
発物質を用い、上記と同様にし、以下の化合物を得た
（塩酸塩の場合は、シュウ酸に代えて4N塩化水素/酢
酸エチル溶液または濃塩酸を用いた。）。

【0086】N,N-ジ-n-プロピル-2-[5-フ

ルオロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチ
ルアミン・塩酸塩

m. p. 85~86°C (トルエンより再結晶)

N,N-ジ-n-プロピル-2-[4-クロロ-2-
(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩
酸塩

m. p. 93~94°C (酢酸エチルより再結晶)

N,N-ジ-n-プロピル-2-[3-フルオロ-2-
(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・シ
ュウ酸塩

m. p. 137~138°C (エタノールより再結
晶)。

【0087】製造例9

N,N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-
(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・
シュウ酸塩の製造

(1) 3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキ
シ)フェニル]プロパノールの製造

アルゴン気流中、ジエチルホスホ酢酸エチル8.36
gのテトラヒドロフラン100ml溶液に、氷冷下でカリ
ウム t-ブトキシド3.49gを加え、同温で1時
間攪拌した。次いで反応溶液に氷冷下5-クロロ-2-
(2-フェニルエトキシ)ベンズアルデヒド5.40g
のテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、同温で1
時間攪拌した後、室温で19時間攪拌した。飽和重ソウ
水30mlを加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、粗5-クロ
ロ-2-(2-フェニルエトキシ)ケイ皮酸エチル1
1.56gを得た。この化合物はこれ以上精製せずに次
の反応に使用した。粗5-クロロ-2-(2-フェニル
エトキシ)ケイ皮酸エチル11.39gの酢酸エチル8
0ml溶液に二酸化白金570mgを懸濁させ、水素気
流中室温で4.5時間攪拌した。セライト濾過後、減圧
下留去し、粗3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエ
トキシ)フェニル]プロピオン酸エチル10.76gを
得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に使用
した。

【0088】粗3-[5-クロロ-2-(2-フェニル
エトキシ)フェニル]プロピオン酸エチル10.76g
のテトラヒドロフラン100ml溶液に水素化リチウム
アルミニウム1.84gを氷冷下に加え、同温で1時間
攪拌した。水素が発生しなくなるまで25%アンモニア
水を加え、セライトおよび無水硫酸マグネシウム濾過
後、減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-n-ヘ
キサ=1:9）に付し、3-[5-クロロ-2-(2-
フェニルエトキシ)フェニル]プロパノール3.31
gを得た。

【0089】NMR (CDCl₃) δ (ppm) ;

1.59~1.82 (2H, m)

1. 67 (1H, b r s, exchangeable with D_2O), 2. 60 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3. 09 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3. 55 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4. 17 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6. 74 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7. 02~7. 15 (2H, m), 7. 20~7. 40 (5H, m)

MS m/e : 292 ($M^+ + 2$), 290 (M^+).

【0090】(2) N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩の製造

3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロパノール3. 24 gおよびヘキサメチルホスホリクトリアミド5 mlのテトラヒドロフラン25 ml溶液に、氷冷下塩化チオニル1. 22 mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水(100 ml)にあげ、酢酸エチルで抽出後、水で2回、飽和重ソウ水で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、粗4-クロロ-2-(3-クロロプロピル)-1-(2-フェニルエトキシ)ベンゼン3. 21 gを得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0091】粗4-クロロ-2-(3-クロロプロピル)-1-(2-フェニルエトキシ)ベンゼン6. 04 gにジプロピルアミン5 mlを加え、120℃で39時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重ソウ水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン=1:5)に付し、N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン0. 50 gを得た。

【0092】N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン0. 50 gのエタノール10 ml溶液にシュウ酸120 mgのエタノール5 ml溶液を加え、減圧下溶媒留去し、得られた結晶を酢酸エチルを用いて再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-3-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・シュウ酸塩380 mgを得た。

m. p. 100~102℃.

【0093】製造例10

N, N-ジ-n-プロピル-4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブチルアミン・シュウ酸塩の製造

(1) 4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブタノールの製造

粗4-クロロ-2-(3-クロロプロピル)-1-(2-フェニルエトキシ)ベンゼン1. 62 gのアセトニトリル20 ml溶液にシアン化カリウム681 mgおよび

18-クラウン-6 138 mgを加え、11時間加熱還流した。冷後、減圧下溶媒留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチル層を分取した。水および飽和重ソウ水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、粗4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブチロニトリル1. 55 gを得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0094】粗4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブチロニトリル1. 53 gのエタノール15 ml溶液に20% (w/v) 水酸化カリウム水溶液15 mlを加え、17時間加熱還流した。減圧下エタノールを留去後、濃塩酸を反応液が酸性になるまで滴下し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、粗4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]酪酸1. 41 gを得た。この化合物は、これ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0095】粗4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]酪酸1. 38 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液に氷冷水素化リチウムアルミニウム246 mgを加え、同温で30分間攪拌した。水素が発生しなくなるまで25%アンモニア水を加え、セライトおよび無水硫酸マグネシウム濾過後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン=1:8)に付し、4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブタノール0. 86 gを得た。

【0096】NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1. 40 (1H, s, exchangeable with D_2O), 1. 47~1. 68 (4H, m), 2. 54 (2H, m), 3. 10 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3. 59 (2H, m), 4. 15 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6. 71 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7. 01~7. 15 (2H, m), 7. 18~7. 40 (5H, m)

MS m/e : 306 ($M^+ + 2$), 304 (M^+).

【0097】(2) N, N-ジ-n-プロピル-4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブチルアミン・シュウ酸塩の製造

4-[5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]ブタノール0. 86 gおよびヘキサメチルホスホリクトリアミド4 mlのテトラヒドロフラン20 ml溶液に氷冷下塩化チオニル0. 31 mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水(100 ml)にあげ、酢酸エチルで抽出後、水で2回、飽和重ソウ水で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、粗4-クロロ-2-(4-クロロブチル)-1-(2-フェニルエトキシ)ベンゼン0. 91 gを得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に使用した。

31

【0098】粗4-クロロ-2- (4-クロロブチル)-1- (2-フェニルエトキシ) ベンゼン0.91gにジ-n-プロピルアミン10mlを加え、120℃で38時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重ソウ水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサノール=1:6) に付し、N, N-ジ-n-プロピル-4- [5-クロロ-2- (2-フェニルエトキシ) フェニル] ブチルアミン1.07gを得た。N, N-ジ-n-プロピル-4- [5-クロロ-2- (2-フェニルエトキシ) フェニル] ブチルアミン1.07gのエタノール10ml溶液にシュウ酸123mgのエタノール5ml溶液を加え、減圧下溶媒留去し、得られた結晶を酢酸エチルを用いて再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-4- [5-クロロ-2- (2-フェニルエトキシ) フェニル] ブチルアミン・シュウ酸塩421mgを得た。

m. p. 80~82℃.

【0099】製造例11

N, N-ジ-n-プロピル-2- [5-クロロ-2- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・シュウ酸塩の製造

N, N-ジ-n-プロピル-2- (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) エチルアミン・シュウ酸塩2.00gを酢酸エチルに懸濁し、10%水酸化カリウム溶液で十分しんとした後、有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、減圧下溶媒を留去した。上記で得られた残渣をエタノール20mlに溶解し、濃塩酸0.48mlおよび5%パラジウム/カーボン200mgを加え、攪拌下水素添加を10時間行った。触媒を濾別し、減圧下溶媒を留去した。この残渣をN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、2-プロモエチルベンゼン3.00gおよび炭酸カリウム2gを加え、室温で1日攪拌した。反応液は減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒：ジクロロメタン：アセトン=20:1~5:1) に付した。目的フラクションは濃縮し、エタノールに溶解後、シュウ酸100mgを加え、溶媒を減圧留去し固形物を得た。この固形物をエタノールより再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-2- [5-クロロ-2- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・シュウ酸塩0.24gを得た。

m. p. 166~167℃.

【0100】対応する出発物質を用い、実質的に上記と同様にして、以下の化合物を得た (塩酸塩の場合は、シュウ酸に代えて4N塩化水素/酢酸エチル溶液または濃塩酸を用いた。).

32

【0101】N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- [2- (4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル] エチル・アミン塩酸塩

m. p. 114~116℃ (酢酸エチルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- [2- (3-クロロフェニル) エトキシ] フェニル] エチルアミン・塩酸塩

m. p. 79~80℃ (イソプロピルエーテルより再結晶)

10 N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- [2- (4-メトキシフェニル) エトキシ] フェニル] エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 110~111℃ (酢酸エチルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2- [3-メトキシ-2- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチルアミン・シュウ酸塩

m. p. 113~114℃ (酢酸エチルより再結晶)

N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチルアミン・

20 シュウ酸塩

m. p. 82~83℃ (イソプロパノールより再結晶)。

【0102】製造例12

N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・塩酸塩の製造

(1) 2- [4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・塩酸塩の製造

製造例4と同様の操作によって得られた粗4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニルアセトニトリル3.60gと水素化ほう素ナトリウム1.00gのテラヒドロフラン15ml懸濁溶液中に、トリフルオロ酢酸2.04mlを攪拌下滴下し、更に1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水1.00mlと濃塩酸4.00mlを順次滴下し、再び1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、10N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタン抽出、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過し、濾過液に濃塩酸1.65mlを加え減圧下溶媒を留去した。残った結晶をイソプロパノールより再結晶し、2- [4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・塩酸塩2.61gを得た。

m. p. 114~115℃.

【0103】(2) N, N-ジ-n-プロピル-2- [4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・塩酸塩の製造

2- [4-メトキシ-3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチルアミン・塩酸塩2.52g、無水炭酸カリウム2.85gおよびn-臭化プロピル1.73gを

50 N, N-ジメチルホルムアミド10ml中約40℃で1

0時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチル抽出し、有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素／酢酸エチル溶液を加えた。この溶媒を減圧留去後、酢酸エチルより再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩2.41gを得た。

m. p. 99~100℃。

【0104】製造例13

N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩の製造

N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩6.50gを酢酸エチル65mlと1N水酸化ナトリウム水溶液21mlの混液中に加え20分間攪拌後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール60mlに溶解し、5%水酸化パラジウム／カーボン200mgを加え、攪拌下水素添加を3時間行った。触媒を濾別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル60mlに溶解し、4N塩化水素／酢酸エチル溶液5.20mlを加え、減圧下溶媒留去により析出した結晶を酢酸エチルより再結晶し、N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエト*
20

*キシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩4.77gを得た。

m. p. 124~125℃。

【0105】実施例1

N, N-ジ-n-プロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩10g、乳糖550g、トウモロコシデンプン300g、カルボキシメチルセルロースカルシウム100gおよびポリビニルピロリドン30g、をよく混合し、常法によりエタノールで造粒、乾燥後整粒した。これにステアリン酸マグネシウム10gを加えて混合後、常法により1錠100mgの錠剤とした。

【0106】実施例2

N, N-ジ-n-プロピル-2-[3-メトキシ-2-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩10g、マンニトール590gおよびトウモロコシデンプン380gをよく混合し、これに10%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液200gを加え、造粒、乾燥後32号ふるいにかけて、1%含有の散剤とした。

【0107】実施例3

N, N-ジ-n-プロピル-3-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]プロピルアミン・塩酸塩0.5mg、緩衝剤25mgおよび塩化ナトリウム11mgを注射用蒸留水2mlに溶解した後、濾過し、濾液を2mlアンプルに分注、封入した後、滅菌して注射剤とした。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.³

A61K 31/135
// C07C 217/56

識別記号

AED

庁内整理番号

9454-4C
7457-4H

F I

技術表示箇所

(72)発明者 川島 豊

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 畑山 勝男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内